Quantitative Untersuchungen zum Wachstum der Nebennierenrinde der Ratte von der Geburt bis zur Geschlechtsreife

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Ingrid Stürmer geb. Gergen

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes,

Homburg/Saar

Direktor: Professor Dr. med. G. DHOM

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN ZUM WACHSTUM DER NEBENNIERENRINDE DER RATTE VON DER GEBURT BIS ZUR GESCHLECHTSREIFE

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von

Ingrid Stürmer

geb. Gergen

geb. am 14. Mai 1940 in Neuwied/Rhein

DEKAN: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF

REFERENT: Professor Dr. med. G. DHOM

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung abgelegt am 14. 2. 1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Hauptteil	
I. Material und Methoden	2
II. Ergebnisse	6
III. Diskussion	8
1. Zona fasciculata	10
2. Zona glomerulosa	13
3. Einordnung der Befunde in die allgemeine Entwicklungsphysiologie der Nebenniere	14
C. Zusammenfassung	28
Literatur	30
Anhang	

A. Einleitung

Es ist schon lange bekannt, daß nicht nur die Entwicklung des Körpergewichtes, sondern auch die Gewichtsentwicklung der Nebennieren bei der Ratte eine charakteristische Geschlechtsdifferenz aufweist (DONALDSON 1919, ADDIS u. GRAY 1950, JOSIMOVICH u. Mitarb. 1954, BACA u. CHIODI 1965, v. SEEBACH u. DHOM 1969). Für die Nebenniere bedeutet das, daß die Organe bei weiblichen Tieren im Verlauf der Entwicklung schwerer werden als bei den Männchen, und diese Differenz bleibt auch bei ausgewachsenen Tieren bestehen.

Bisher sind gestaltliche und histochemische Äquivalente dafür nicht bekannt und teilweise (vgl. VAN DORP u. DEANE 1950) ausdrücklich verneint worden. Es soll nun in der vorliegenden Arbeit noch einmal untersucht werden, ob dieser geschlechtsspezifisch-unterschiedlichen Gewichtsentwicklung der Nebennieren quantitative oder qualitative morphologische Differenzen auf zellulärer Ebene zugeordnet werden können.

Wir beschränken uns dabei auf die Nebennierenrinde, die den weitaus größten Anteil des Organs darstellt.

B. Hauptteil

I. Material und Methoden

a) Tierhaltung und Herstellung der histologischen Schnitte.

Als Versuchstiere wurden 240 Sprague-Dawley-Ratten benutzt, Stamm CD, Originalabstammung Charles River Farm USA (Süddeutsche Versuchstierfarm H. Voss, Tuttlingen), die im eigenen Labor gezüchtet worden waren. Die Tiere waren in Kunststoffkäfigen untergebracht. Sie hatten freien Zugang zum Trinkwasser und wurden mit Altromin-Standard-Trockenfutter gefüttert. Die Tiere waren dem natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus ausgesetzt. Die Jungtiere blieben bis zur natürlichen Entwöhnung, d. h. bis zum 28. Tag, bei dem Muttertier. Sie wurden unmittelbar nach der Geburt gewogen und mit Tusche bzw. mit Pikrinsäure markiert. Später wurden sie im Abstand von einer Woche gewogen und je 10 Männchen und Weibchen im Alter von 1 bis 12 Wochen getötet. Die Nebennieren wurden nach Entnahme gewogen, sofort in Bouinscher Lösung fixiert, dann in Paraffin eingebettet, in Serie geschnitten und nach Goldner gefärbt.

b) Mikroskopisch-quantitative Analyse der Nebennierenrinde.

Die Kerndichte der Parenchymzellen der Nebennierenrinde wurde

innerhalb einer willkürlich festgelegten und für den Verlauf des Versuches konstanten Flächeneinheit ausgezählt, und damit ein relatives Maß für die Zellgröße gewonnen.

Die Auszählung erfolgte im Lichtmikroskop (Vergrößerung 400 x), Endothel- und Bindegewebskerne wurden nicht mitgezählt. Als Okular diente ein Netzokular der Fa. Zeiss (Oberkochen) mit 25 Quadraten. Ein Quadrat umgrenzte eine Fläche von 29,5 x 29,5 µm des Gewebeschnittes.

Zur Untersuchung kamen männliche und weibliche Tiere von der 1. bis zur 12. Lebenswoche. Ausgewertet wurden jeweils 5 Männchen und 5 Weibchen je Woche.

Bei der Bestimmung der Kerndichte in der Zona glomerulosa wurde so vorgegangen, daß eine Seite des Zählfeldes am Rand der Organkapsel aufsaß. Entlang der Kapsel wurde das Zählfeld mit seinen 5 äußeren Quadraten weitergeschoben und auf diese Weise pro Präparat 100 Quadrate ausgezählt. Damit wurde erreicht, daß die Auszählung in der Zona glomerulosa immer im gleichen Abstand von der Organkapsel und damit in der gleichen Schicht des Organs erfolgte (Abb. 1).

Zur Kerndichtenbestimmung in der Zona fasciculata wurde das Zählfeld an der Grenze zwischen Zona glomerulosa und Zona fasciculata aufgesetzt und diesmal die 5 zur Organmitte hin liegenden Quadrate des Zählfeldes ausgezählt. So wurde auch hier erreicht, daß die Zählung immer im gleichen Abstand von der Organkapsel und in der gleichen Fasciculataschicht ausgeführt wurde. Durch Weiterschieben des Präparates wurden insgesamt 100 Quadrate ausgezählt (Abb. 2).

c) Statistische Bearbeitung des Materials.

Aus den Einzelwerten wurden pro Wochenzeitpunkt arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Sie sind in den Kurven der Abb. 3 und 4 dargestellt.

In der Reihenfolge der Wochenzeitpunkte wurden dann zwischen den Mittelwerten für Weibchen und Männchen der Abb. 3 und 4 die Differenzen errechnet, mit Hilfe des Vorzeichen-Tests nach DIXON u. MOOD (1946; vgl. SACHS 1969) auf Signifikanz geprüft.

Schematische Darstellung zur Meßtechnik:

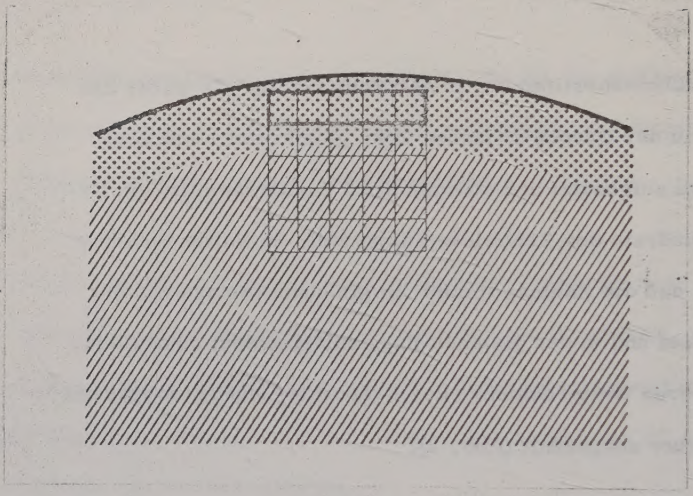


Abb. 1: Zur Ermittlung der Kerndichte in der Zona glomerulosa wurde das Meßquadrat unmittelbar unter der Organkapsel aufgesetzt und die der Organkapsel am nächsten liegenden Teilquadrate ausgezählt.

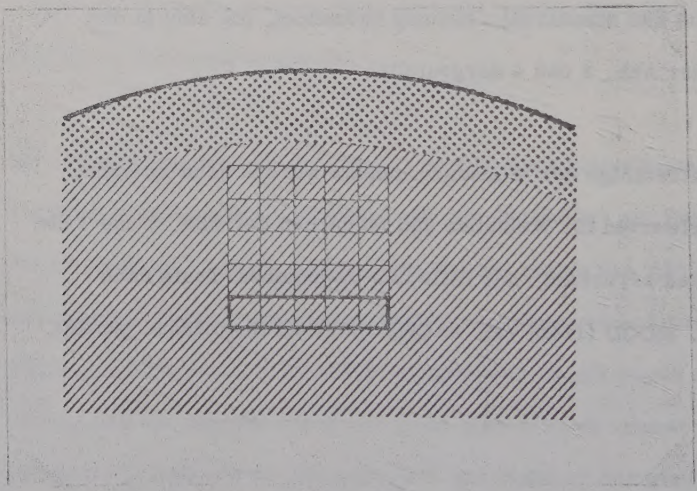


Abb. 2: In der Zona fasciculata wurde das Meßquadrat an der Grenze zwischen Zona glomerulosa und Zona fasciculata aufgesetzt und die zur Organmitte liegenden Teilquadrate ausgezählt.

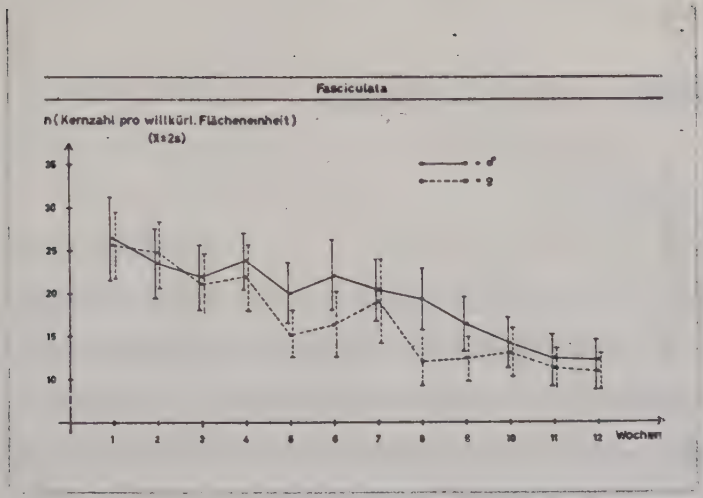


Abb. 3: Die Kernzahl pro Flächeneinheit in den ersten 12 Lebenswochen; Zona fasciculata. ($\bar{x} \pm 2s$)

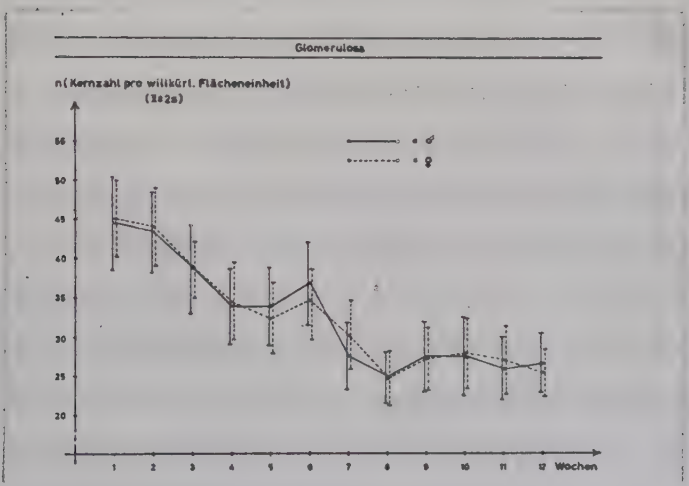


Abb. 4: Die Kernzahl pro Flächeneinheit in den ersten 12 Lebenswochen; Zona glomerulosa. ($\bar{x} \pm 2s$)

II. Ergebnisse

Zona fasciculata

Bei jungen, normal aufgezogenen männlichen und weiblichen Ratten ergibt die Auszählung der Kernzahl der Parenchymzellen pro willkürlicher Flächeneinheit in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde zwischen der 1. und 12. Lebenswoche langsam abfallende Kurven. Beide Kurven verlaufen während der ersten 3 Wochen parallel, ab der 4. Lebenswoche bis zum Ende des beobachteten Zeitraumes finden wir eine wechselnd große Differenz der Kernzahl pro Flächeneinheit zwischen männlichen und weiblichen Ratten. Bei den männlichen Tieren wird ein geringer Anstieg der Kerndichte in der 4. und 6. Lebenswoche beobachtet. Ab der 10. Lebenswoche verändert sich die Kerndichte nicht mehr. Bei den Weibchen ist ab der 8. Lebenswoche eine konstante Kerndichte erreicht. In der 4. und 7. Lebenswoche weist die Kurve eine vorübergehende Zunahme der Kerndichte bei den weiblichen Ratten in der Zona fasciculata auf. Während des beobachteten Zeitraumes nehmen die Fasciculatazellen um mehr als die Hälfte ab, d. h. pro Auszählungsfeld finden wir 26 Kerne in der 1. Lebenswoche gegenüber 12 Kernen in der 12. Lebenswoche. Die größte Differenz zwischen beiden Geschlechtern zeigt sich in der 8. Lebenswoche. Hier ist die Zelle der

weiblichen Tiere 1,6 mal größer als die der männlichen zum gleichen Zeitpunkt.

Zona glomerulosa

Die Kurven der männlichen und weiblichen Ratten, die die Kernzahl in der Zona glomerulosa in Abhängigkeit vom Lebensalter darstellen, verlaufen im beobachteten Zeitraum parallel zueinander. Aus dem Kurvenverlauf ist demnach ersichtlich, daß die Kernzahl pro Auszählungsfeld bis zur 8. Woche kontinuierlich abnimmt. In der ersten Lebenswoche werden pro Auszählungsfeld 45 Kerne gemessen und in der 8. Woche 17 Kerne; das bedeutet eine 40 %-ige Größenzunahme der Einzelzelle in der Zona glomerulosa. Nach der 8. Lebenswoche ist ein konstanter Wert erreicht. Zu erwähnen ist noch ein Anstieg der Kerndichte in der 6. Lebenswoche, der bei beiden Geschlechtern synchron beobachtet werden kann.

Es ergab sich für die Werte aus der Zona fasciculata ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %. Für die Daten aus der Glomerulosa konnte kein Unterschied statistisch gesichert werden.

III. Diskussion

Das Gewichtswachstum eines Organs kann auf drei verschiedene Arten erfolgen: Die nächstliegende beinhaltet, daß das Organ additiv wächst, also seine Zellzahl durch mitotische Teilungen vermehrt. Darüber hinaus können die einzelnen Zellen durch eine Volumenzunahme zu einer Vergrößerung des Organs führen. Schließlich kann das Organgewicht durch Vermehrung des Interstitiums ansteigen. Für die Nebenniere ist bekannt, daß sie zunächst in erster Linie additiv wächst. VAN DORP u. DEANE (1950) sowie MITCHELL (1948) haben das durch Mitose-Zählungen quantitativ belegt und besonders hervorgehoben (vgl. auch ENESCO u. LEBLOND 1962). Dabei fand sich das Maximum der Mitosehäufigkeit zwischen dem 7. und 28. Lebenstag (2. bis 4. Lebenswoche), wobei die Mehrzahl der Mitosen in der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata auftrat. Nach der 2. Lebenswoche wurden mehr Kernteilungsfiguren in der äußeren Fasciculata als in der Glomerulosa gefunden. MARTHALER (1956) konnte weiterhin nachweisen, daß die Mitoseaktivität in der Nebennierenrinde nicht nur Schwankungen während der einzelnen Lebenswochen der Ratte, sondern auch Tagesschwankungen unterworfen sind. Analoge Ergebnisse erhielten HALBERG u. Mitarb. (1959) über rhythmische Tagesschwankungen der Mitoseaktivität in der Nebennierenrinde der Maus und MALVALDE u. Mitarb. (1968) im

Nebennierenmark. Das beweist, daß auch an der Nebenniere der Wachstumsimpuls von solchen endogenen Rhythmen beeinflußt wird, wie das KLINGE u. MATHYL (1969) für den Regenerationsimpuls an der Rattenleber gezeigt haben. Über die DNS-Syntheserate im Nebennierenwachstum wird später berichtet (PAPPRITZ 1971).

Für das Wachstum der Nebenniere ist auch eine individuelle Zellvergrößerung durch cytoplasmatische Zelleinlagerungen als zusätzliche Komponente denkbar. Nach den Untersuchungen von VAN DORP u. DEANE (1950) enthalten die Glomerulosazellen zur Zeit der Geburt nur vereinzelte kleine Fett-Tröpfchen, die während der ersten Lebenstage quantitativ zunehmen und sich im Laufe der weiteren Entwicklung vergrößern. Auch in den übrigen Rindenschichten wächst der Lipoidgehalt an. Die Zona fasciculata, die von der Zona glomerulosa durch eine fettärmere Schicht (die sogenannte Intermediärzone) getrennt ist (MITCHELL 1948, VAN DORP u. DEANE 1950, JAYNE 1957, PROBST u. MÜLLER 1966), besitzt bei der Geburt der Ratte gleichförmige Fettvakuolen, die sich während der ersten zwei Lebenswochen besonders schnell vergrößern. Da all die Fett-Tröpfchen quantitativ den größten Anteil am Cytoplasma einnehmen, könnte man ihre Vermehrung als mögliche Ursache einer Volumenzunahme der Zelle ansehen. Darüber liegen aber bisher keine quantitativ verläßlichen Aussagen vor (ENESCO u. LEBLOND

1962). Betrachten wir nun unsere Ergebnisse an den einzelnen Zonen, so ergeben sich auffällige und interessante Differenzen über die schon bekannten Unterschiede (VAN DORP u. DEANE 1950) in der Entwicklung des Lipoidgehaltes hinaus.

1. Zona fasciculata

Mit Hilfe unserer Untersuchungsmethode erhalten wir ein relatives Maß für die Zellgröße. Unsere Kurven der Meßwerte aus der Fasciculata zeigen mit ihrem langsamen Abfall auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes (25 : 14), daß die Zellen sich bei beiden Geschlechtern auf das Doppelte bis zur 11. Lebenswoche vergrößern, bis der konstante Wert des ausgewachsenen Tieres eingestellt ist. Das geschieht aber nicht kontinuierlich. Der ungleichmäßige Kurvenverlauf der Meßwerte während der Entwicklung mit relativen Maxima und Minima ist Ausdruck einer phasenhaften Größenzunahme. Man kann daraus ersehen, daß in unserem Versuchsgut besonders während der 5. Lebenswoche eine starke Verbreiterung des Cytoplasmas stattfindet. Sie kann die cytoplasmatischen Organellen oder die paraplastischen Substanzen betreffen. Nach den Angaben der Literatur, die dieses Phänomen allerdings teilweise etwas früher sehen (VAN DORP u. DEANE 1950) sowie nach elektronenmikroskopischen Unter-

suchungen (MÄUSLE 1971), liegt hier eine starke Vermehrung des Lipoidgehaltes zugrunde. Andererseits kann man aus unserem Kurvenverlauf erkennen, daß während der verschiedenen Entwicklungsstufen die Zellen wieder relativ schmäler werden, besonders - und für beide Geschlechter gleichförmig - in der 4. Lebenswoche. Ein gleichartiges Phänomen tritt bei den Weibchen noch in der 7. Lebenswoche, bei den Männchen in der 6. Lebenswoche auf.

Theoretisch ist zu diskutieren, daß an der Abnahme der Kernzahl/Flächeneinheit der Parenchymzellen mit dem Wachstum auch eine Verbreiterung des Gefäß-Bindegewebs-Apparates teilhaben könne. Nach dem histologischen Eindruck spielt eine solche Verbreiterung jedoch keine Rolle.

Wie schon oben erwähnt, beobachten wir in der 4. Lebenswoche eine relative, vorübergehende Verkleinerung der Fasciculatazellen bei beiden Geschlechtern gleichzeitig. Diese Verminderung des Cytoplasmas fällt zusammen mit der natürlichen Entwöhnung, d. h., daß die Jungen vermehrt das dargereichte Futter zu sich nehmen und immer weniger bei der Mutter saugen. Möglicherweise spielt diese Umstellung auf das Zellwachstum eine Rolle, denn jeder Eingriff in den Lebensrhythmus bedeutet nach Ansicht von KRAUS u. KRECEK (1967), ZARROW (1968) sowie DENNENBERG u. Mitarb. (1968) eine - wenn auch geringe - Stress-Situation.

In der 6. Lebenswoche bei den männlichen Ratten und in der 7. Lebenswoche bei den Weibchen beobachten wir ebenfalls eine vorübergehende Verminderung des Zellvolumens. Zu diesem Lebensabschnitt sind die Ratten geschlechtsreif. Der Anstieg der Kerndichte kann verursacht sein durch den Eintritt der sexuellen Reife, denn die Spermiogenese tritt bei den Männchen in der 5. Lebenswoche

ein, den ersten Gelbkörper findet man in der 6. Lebenswoche der Weibchen, wie die gleichzeitige histologische Kontrolle an den Gonaden unseres Materials gezeigt hat. Auch diese hormonelle Umstellung des Körpers kann als Stress gedeutet werden, was wir histologisch als Kerndichtenänderung beobachten können.

Bereits während der 4. Lebenswoche beginnen die Kurven der beiden Geschlechter einen unterschiedlichen Verlauf zu nehmen. Von jetzt ab sind die Fasciculatazellen der Weibchen zu jedem Zeitpunkt der Weiterentwicklung größer als jene der Männchen. Besonders ausgeprägt ist dieser Geschlechtsunterschied zwischen der 4. und 7. sowie zwischen der 8. und der 10. Lebenswoche. Sie verwischt sich auch nicht bei voll ausgewachsenen Tieren, doch ist die quantitative Differenz hier geringer als während mancher Abschnitte des vorausgegangenen Wachstums. Nach der 8. Lebenswoche ist im Zellwachstum der weiblichen Tiere ein Stillstand erreicht. Bei den männlichen Tieren steigt dagegen das Zellwachstum noch bis zur 10. Lebenswoche langsam an. Erst dann, so ist es anhand unserer Kurve zu erkennen, hat sich die Zellgröße auf einen konstanten Wert eingependelt. Ab der 10. Lebenswoche verlaufen unsere Kurven parallel nebeneinander und ändern ihre Kernzahl pro Auszählungsfeld nur noch geringfügig.

2. Zona glomerulosa

Der Kurvenverlauf der Meßwerte in der Zona glomerulosa zeigt, daß das Cytoplasma dieser Rindenzellen nur um ein Drittel seines Ausgangsvolumens zunimmt. Dies wird durch den Abfall der Kurven von durchschnittlich 45 auf 30 Zellen pro willkürlicher Flächeneinheit von der 1. bis zur 8. Lebenswoche deutlich. Wir finden eine relative Größenzunahme des Cytoplasmas der Einzelzelle, die nicht konstant proportional mit dem Lebensalter verläuft, sondern Schwankungen zeigt, die aber weniger ausgeprägt sind als im Kurvenverlauf der Zona fasciculata. Die Zellgröße nimmt bei beiden Geschlechtern zunächst langsam zu und erreicht in der 4. bis 5. Lebenswoche ein Maximum. In der 6. Lebenswoche finden wir wieder für beide Geschlechter gleichzeitig eine Verminderung des Cytoplasmavolumens. Bis zur 8. Lebenswoche ist ein weiteres Größenwachstum zu beobachten. Zu diesem Zeitpunkt haben die Glomerulosazellen ihre endgültige Größe erreicht.

Besonders wollen wir noch hervorheben, daß die Kurven für beide Geschlechter dicht zusammen laufen, daß sie offenbar im Rahmen des Versuchsfehlers auftretende Kreuzungsstellen haben (insgesamt 7-mal), und jede Schwankung in ihrem Verlauf von beiden Geschlechtern ungefähr gleichzeitig durchgeführt wird. Einen geringen

Unterschied können wir zwischen der 5. und 6. Lebenswoche feststellen, in welchen der Kurvenanstieg für die Männchen steiler verläuft als für die Weibchen. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Geschlechtern können wir jedoch daraus nicht ablesen.

3. Einordnung der Befunde in die allgemeine Entwicklungsphysiologie der Nebenniere

Wie der Verlauf des Gewichtswachstums der Nebenniere bereits erkennen läßt, gilt für das Organ keine strenge allometrische Wachstumsformel (vgl. v. BERTANLANFFY 1957, GOSS 1964, BACA u. CHIODI 1965, v. SEEBACH u. DHOM 1969). Derselbe Sachverhalt trifft nach unseren Ergebnissen auch zu für das Größenwachstum der Einzelzelle. Dabei findet im Rahmen der Entwicklung keine kontinuierliche, im Verhältnis zum Gewichtswachstum des Gesamtorganismus konstante Größenzunahme statt, sondern das Zellwachstum ist - wie dasjenige des Gesamtorgans - eingeordnet in und abhängig von der hormonellen Gesamtentwicklung des Organismus.

Innerhalb der 1. Lebenswoche haben wir keine Zellgrößenmessungen durchgeführt. Das hat seinen Grund vor allem darin, daß während dieser Zeit keine Gewichtszunahme des Organs nachweisbar ist. Die Ursache dafür ist wohl vor allem in den Befunden von JACKSON (1919), MITCHELL (1948), VAN DORP u. DEANE (1950) sowie JOSIMOVICH (1954) zu sehen, wonach in diesem Abschnitt Zellen der inneren Fasciculataanteile degenerieren sollen. Auf Grund dieser Tatsache wäre eine initiale Gewichtsabnahme der Nebenniere zu erwarten, die aber wahrscheinlich durch die erhöhte Mitoserate und die beginnende Einlagerung von Fett-Tröpfchen ausgeglichen wird.

Die während der 4. Lebenswoche auftretenden und von dann ab über unseren ganzen Beobachtungszeitraum in unterschiedlicher Ausprägung nachweisbaren Größendifferenzen der Fasciculatazellen zwischen den Geschlechtern stellen einen für diese Zellschicht charakteristischen Befund dar. Denn es liegt ihnen auch ein histologischer Geschlechtsdimorphismus zugrunde, der sich gleichzeitig mit den hier beobachteten Größendifferenzen ausbildet. Denn bereits im Alter von 3 Wochen haben die Zellen der Weibchen hellere Cytoplasmastrukturen als jene der Männchen, die noch ein mehr kompakt granuläres Cytoplasma aufweisen. Von der 4. Lebenswoche ab tritt nun ein deutlicher cytologischer Geschlechtsunterschied hervor. Die Zellen der Weibchen zeigen ein zart granulär aufgehelltes Cytoplasma, die Zellgrenzen treten prägnanter hervor, und die Säulenstruktur der Fasciculata ist deutlicher erkennbar. Die Männchen dagegen behalten ihr dicht granuläres Cytoplasma, doch treten darin zunehmend häufiger scharf begrenzte Vacuolen auf. Diese Geschlechtsdifferenz bleibt auch in den

folgenden Wochen erhalten: Die Weibchen zeigen den großen, zart granulären (spongiocytären) Zelltyp ohne abgrenzbare Vacuolen. Die Männchen dagegen lagern immer mehr Vacuolen an, die sich weiter vergrößern und konfluieren, die jedoch durch das dicht granuläre umgebende Cytoplasma scharf abgegrenzt erscheinen. Diese cytologischen Differenzen der äußeren Fasciculataanteile verwischen sich in dem beobachteten Zeitraum nicht. Mit einem Blindversuch kann man zeigen, daß anhand dieser hier beschriebenen cytologischen Kriterien von der 4. Lebenswoche ab eine verläßliche Geschlechtsdiagnose möglich ist (DHOM et al. 1971). Die lichtmikroskopischen Unterschiede im Lipidgehalt der Fasciculatazellen können auch elektronenmikroskopisch bestätigt werden (MÄUSLE 1971). Es handelt sich bei den Männchen um eine Gruppierungstendenz bzw. eine Verschmelzungstendenz der Liposomen in den äußeren Anteilen der Zona fasciculata. Bei den Weibchen finden sich gleichförmig kleine Liposomen über das ganze Cytoplasma verteilt. Bei ACTH-Zufuhr bzw. bei Stress verwischen sich diese Unterschiede. Quantitative Bestimmungen der Größenverhältnisse der Mitochondrien in der äußeren Zona fasciculata zeigen ebenfalls einen statistisch gesicherten Geschlechtsunterschied (MÄUSLE u. FRÖHLKE 1971). Diese cytologischen Differenzen sind offenbar die Basis der hier beschriebenen Größenunterschiede der Zellen. So ist es denkbar, daß die schon lange bekannten Unterschiede im Gewichtswachstum der Nebenniere zwischen den Geschlechtern (vgl. DONALDSON 1919,

JOSIMOVICH u. Mitarb. 1954, BACA u. CHIODI 1965, LOMBARD DES GOUTTES 1966) auf den hier nachgewiesenen geschlechtsspezifischen Größendifferenzen der Fasciculatazellen und nicht auf Unterschieden im additiven Organwachstum beruhen. Eine Bestätigung finden wir in den Untersuchungen von PAPPRITZ (1970). Er hat die DNS-Syntheserate während des Nebennierenwachstums an 56 weiblichen und männlichen Ratten beobachtet und festgestellt, daß in keiner Zone und zu keinem Zeitpunkt Geschlechtsdifferenzen in der Proliferationsaktivität der Nebennierenrindenzelle bestehen. Das bedeutet, daß das Größenwachstum der Nebenniere nach Eintritt der Geschlechtsreife durch Hypertrophie der äußeren Fasciculata und nicht durch Hyperplasie erfolgt.

Darüber hinaus sind die Verhältnisse in der Zona fasciculata noch dadurch gekennzeichnet, daß von der 3. Lebenswoche ab auch karyometrische Differenzen zwischen den Geschlechtern gefunden wurden (DHOM et al. 1971). Hier handelt es sich offenbar um funktionelle Größendifferenzen. Sie müssen in erster Linie gedeutet werden als Ausdruck unterschiedlicher geschlechtsspezifischer Proteinsynthese-Aktivitäten und sind in engem, bisher aber nicht näher definierbarem Zusammenhang zu sehen mit den histologischen Strukturdifferenzen und den unterschiedlichen Zellgrößen zwischen den Geschlechtern.

All diese beschriebenen geschlechtsspezifischen und histometrischen und cytologischen Differenzen fehlen in der Glomerulosa.

Die Literatur erhält Hinweise darauf, daß die hier beschriebenen histometrischen und morphologischen Differenzen zwischen den Geschlechtern mit biochemischen Befunden über funktionelle geschlechtsspezifische Unterschiede korreliert werden können.

Die Hormone der Nebennierenrinde werden in den Zellorganellen des Parenchyms aus Vorstufen (Precursuren) gebildet (HOFMANN 1962, HIRSHFIELD u. KORITZ 1966, PROBST u. MÜLLER 1966, SCHWARZ u. SPORS 1970). Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, daß die Mitochondrien in engem Kontakt mit dem glatten endoplasmatischen Reticulum und den Liposomen stehen. Die zur Zeit noch strittigen Vorstellungen darüber, welche morphologischen Strukturen für die Steroid-Biosynthesen bedeutsam sind, hat kürzlich IDELMAN (1970) zusammengestellt.

Die Produktion der Steroidhormone wurde besonders am Corticosteron der Ratte erforscht. Dieses Hormon stellt mit 98 % den Hauptanteil der Glucocorticoide in der Fasciculata dar (BUSH 1955). Die Produktion des Corticosterons erfolgt schon intrauterin (ROOS 1967), und sie steigert sich gleichmäßig bei beiden Geschlechtern mit dem

Wachstum des Organs. Nach Eintritt der sexuellen Reife ist eine Steigerung der Hormonproduktion bei den Weibchen zu beobachten. Bei den Männchen zeigt sich zu dieser Zeit ein starker Abfall in der Corticosteronproduktion, der sich im Laufe der weiteren Entwicklung nicht mehr ändert (KRAUS u. KRECEK 1967, CRITCHLOW 1963).

Die Aldosteronproduktion in der Zona glomerulosa weist ebenfalls eine Erhöhung mit dem Nebennierenwachstum auf, zeigt aber keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nach der 6. Lebenswoche der Tiere (KRAUS u. KRECEK 1967).

Für die Hormonsynthese sind Enzyme verantwortlich (LAMBERG u. Mitarb. 1965, HART u. Mitarb. 1966, RUBIN u. Mitarb. 1963). Sie sind in bestimmten Rindenschichten lokalisiert. Die 17-α-Hydroxylasen, die bei der Ratte vor allem an der Bildung des Corticosterons beteiligt sind, finden sich in den Mitochondrien der Zona fasciculata, während die 18-Oxygenasen, welche für die Methyloxydation bei der Bildung des Aldosterons verantwortlich sind, in der Mikrosomenfraktion der Zona glomerulosa vorkommen (LEUTHARDT 1963).

Diese Enzyme, die schon intrauterin bei der Ratte nachgewiesen werden können (HART u. Mitarb. 1969, ROOS 1967), vermindern

ihre Konzentration unmittelbar nach der Geburt und steigen um den 20. bis 25. Lebenstag wieder an (HUNTER 1967).

Der Gehalt an Ascorbinsäure im Plasma der Nebennierenrinde schwankt in gleicher Weise vor der Geburt und während der ersten Lebenstage. - Die Rolle der Ascorbinsäure bei der Steroidsynthese ist bisher noch unklar (KERSTEN u. KERSTEN 1954, HESS u. Mitarb. 1958, MILKOVIC u. MILKOVIC 1963).

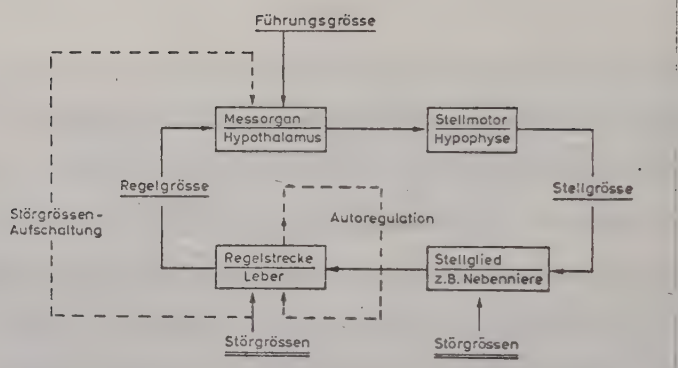
Bei männlichen und weiblichen Ratten werden vor der sexuellen Reife keine Aktivitätsunterschiede der Enzyme beobachtet. Aber ab der 6. Lebenwoche finden sich charakteristische Unterschiede, die wahrscheinlich zu den oben beschriebenen Konzentrationsunterschieden des Corticosterons führen (KRAUS u. KRECEK 1967, ALLEN 1960).

Die Ausschüttung des Hypophysenvorderlappenhormons ACTH bewirkt eine größere Hormonsekretion in der Nebenniere. Die Funktionsfähigkeit der Hypophyse wird schon intrauterin beobachtet (MILKOVIC u. MILKOVIC 1969, JONES 1955, JOST 1956, ROOS 1967). Die Nebenniere des Foeten antwortet auf eine Stresseinwirkung mit einer erhöhten Hormonsekretion. Gleiche Beobachtungen machten DENNENBERG u. Mitarb. (1967) sowie ZARROW (1968) unmittelbar nach der Geburt junger Ratten. Andere Autoren allerdings bestreiten eine Stressbeantwortung in diesem frühen Entwicklungsstadium (SCHAPIRO 1965) und deuten ihre Befunde dahingehend, daß durch die Geburt ein vorübergehender Aktivitätsverlust der Hormone eingetreten sei und eine Stressbeantwortung dadurch verhindert wurde (EGUCHI 1968, MILKOVIC u. MILKOVIC 1969).

Die ACTH-abhängige Corticosteronausschüttung schwankt im Laufe der weiteren Entwicklung gleichmäßig bei beiden Geschlechtern. Sie erreicht zwischen dem 5. und 9. Lebenstage ein Minimum und

steigt in der 3. bis 4. Lebenswoche wieder an (COHEN A. 1960, ZARROW u. HALTMEYER 1966, MITRO u. PALKOVITS 1970).

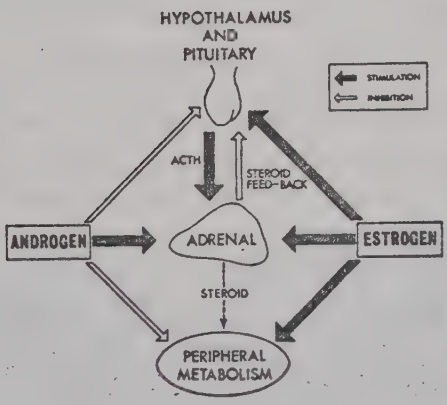
Nach Eintritt der sexuellen Reife findet sich bei den weiblichen Ratten eine größere Hormonausschüttung als bei den Männchen (KRAUS u. KRECEK 1967 u. a.). Nach Ansicht von KITAY (1961) sowie SKELTON u. BERNARDIS (1966) ist die Ursache dafür nicht eine höhere Produktionsrate des Nebennierengewebes, denn theoretisch müssen gleiche Parenchymmassen gleiche Hormonmengen produzieren (SAROFF u. WEXLER 1969), sondern eine größere ACTH-Empfindlichkeit der Weibchen. Biochemische Stoffwechselbefunde liefern dafür noch eine andere Erklärung. Denn all diese geschlechtsspezifischen funktionellen Differenzen der Steroidsynthese sind unmittelbar verknüpft mit der sexuellen Reifung. Das funktionelle Bindeglied zwischen der gonadal gesteuerten Geschlechtsreifung und der geschlechtsspezifisch verlaufenden Reifung der Nebennieren stellt die Leber dar. Im Rahmen der homöostatischen Regulation des Steroidhormon-Plasmaspiegels stellt sie - kybernetisch gesprochen - die Regelstrecke dar.



Durch einen für beide Geschlechter spezifischen Aktivitätsunterschied der Leberenzyme wird eine schnellere Umsatzrate bei den Weibchen als bei den Männchen erreicht. Dadurch kommt es dazu, daß die biologische Halbwertszeit für den Corticosteronabbau bei den weiblichen Tieren um 40 % geringer ist als bei den Männchen (KITAY 1963, GLENISTER u. YATES 1961, SAROFF u. WEXLER 1969).

Die mit der beginnenden sexuellen Reifung verbundene Ausschüttung der Sexualhormone greift auch regulierend in den Steroid-Metabolismus ein, indem sie entweder zu einer Verlangsamung des Abbaus

oder zu dessen Steigerung führt (PLAGER 1954, LANDECKER 1969). Für die wichtigsten dazu notwendigen Enzyme kommt es auf molekularbiologischer Ebene durch die Östrogene zu einer Enzyminduktion, wogegen die Androgene eine Enzymrepression bewirken (KITAY 1963, SCHRIEFERS 1969).



Einfluß der Sexualhormone auf den Steroid-Metabolismus (KITAY 1963).

Die quantitativen geschlechtsspezifischen Unterschiede der Corticosteroidsynthese lassen sich demnach in erster Linie zurückführen auf geschlechtsspezifische Differenzen des Steroidmetabolismus, vor allem im Bereich der stereospezifischen Enzyme der Leber, welche die reduktive und oxydative Umwandlung am Steroidmolekül katalysieren.

Die Leberzelle der weiblichen Ratte verfügt über eine größere Menge an 5-α-Hydrogenase als die der Männchen. Dieses Enzym aktiviert die Hydrierung der Δ^4-Doppelbindung und ist dadurch am Umsatz aller Δ^4-3-Ketosteroide beteiligt. Die 5-ß-Hydrogenase zeigt keine Konzentrationsunterschiede bei beiden Geschlechtern.

Die Inaktivierung der Steroidhormone im Ring A kann auch durch die 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase erfolgen, die die Ketogruppe in 3-Stellung reduziert. Anhand der Tabelle 1 (nach SCHRIEFERS 1969) sehen wir einerseits eine größere Aktivität des ß-Enzyms bei den Männchen (HÜBENER u. AMELUNG 1953) und andererseits ist das α-Enzym die aktivere Form bei den Weibchen.

Tabelle 1:

Geschlechtsspezifische Aktivitätsverhältnisse bei den an der Hydrierung der Δ^4-3-Keto-Gruppierung beteiligten Leberenzyme der Ratte.

Aktivitätsverhältnis	männl.	weibl.
Δ^4-5α-Hydrogenase	1	2^a - 8^b
Δ^4-5ß-Hydrogenase	1	1
3ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase	3	1
3α-Hydroxysteroid-Dehydrogenase	1	10

a Versuche mit Gewebeschnitten
b Versuche mit Mikrosomenfraktionen

Außer den Enzymen, die im Ring A die Steroidhormone angreifen, finden sich noch andere Enzyme, die ebenfalls geschlechtspezifische Unterschiede aufweisen. So ist die 20-Keto-Reduktase, die beteiligt ist an der Hydrierung der C_{20}-Carbonylgruppe der Gluco- und Mineralocorticoide, bei den Männchen aktiver (YATES u. Mitarb. 1958, HAGEN u. TROOP 1960). Ebensolche geschlechtsspezifischen Unterschiede werden bei der 11-ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (HARGREAVES 1968) sowie bei einer Vielzahl hydroxylierender Enzyme des Zwischenstoffwechsels der Steroidhormone beobachtet (SCHRIEFERS 1967).

Die Δ^4-5α-Hydrogenase und die 20-Keto-Reduktase sind in ihrer geschlechtsspezifischen Aktivität vom Alter der Tiere abhängig. Und zwar ist die Aktivität der Δ^4-5α-Hydrogenase bei beiden Geschlechtern bis zum 33. Lebenstag gleich. Ab dem 40. Tage beginnt die Ausbildung der typischen Geschlechtsdifferenz.

Die Aktivität der 20-Keto-Reduktase ist vom 5. bis zum 15. Lebenstage bei weiblichen Tieren höher als bei männlichen, zwischen dem 15. und 25. Tage gleichen sich die Aktivitäten beider Geschlechter einander an, und vom 55. Tage an entwickeln sie sich zu der für das erwachsene Tier charakteristischen Geschlechtsdifferenz.

Neben der unterschiedlichen Entwicklung der Enzymaktivitäten beider Geschlechter treten sexualdifferente Steroid-Metaboliten auf. SCHRIEFERS u. Mitarb. (1970) fanden nach Durchströmung der Leber mit Testosteron bei männlichen Ratten nur biologisch inaktive Hydrierungsprodukte im Gegensatz zu den Metaboliten der Weibchen, bei denen zum Teil Androgenformen auftraten, die in ihrer Wirkung dem Testosteron überlegen waren.

Die im Rahmen unserer Untersuchung nachgewiesene Vergrößerung der Nebennierenrindenzellen in beiden Zonen während des Organwachstums repräsentieren also zunächst einmal die Reifungsperiode

der Nebennierenrinde. Der bereits bekannten und oben näher ausgeführten funktionellen Ausreifung des Organs läßt sich demnach auch eine Periode struktureller Ausreifung zur Seite stellen, und es ist durchaus berechtigt, diesen Zeitabschnitt funktioneller und struktureller Reifung der Nebenniere als Adrenarche (ALBRIGHT 1947, PRADER 1956) zu bezeichnen.

Die dabei auftretenden morphologischen Differenzen zwischen den Geschlechtern, besonders die Unterschiede der Zellgrößen, stellen schließlich das morphologische Substrat dar für die funktionellen Geschlechtsdifferenzen, die im wesentlichen in einer von den Geschlechtshormonen abhängigen unterschiedlichen Abbaurate durch die Leber ihre Erklärung finden.

C. Zusammenfassung

1. An Serienschnitten der Nebennieren von 120 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde das Größenwachstum der Parenchymzellen morphometrisch in beiden Rindenschichten von der 1. bis zur 12. Lebenswoche untersucht. Es wurde jeweils die Anzahl der Zellen in einer konstanten, willkürlichen Flächeneinheit (dem Rastereinsatz eines Meßokulars) ausgezählt. Dabei ergibt sich ein relatives Maß für die Zellgröße.

2. Die relative Zellgröße verdoppelt sich in der Zona fasciculata von der 1. bis zur 12. Lebenswoche. Das Zellwachstum erfolgt nicht proportional dem Alter, sondern es zeigt zum Teil charakteristische, mit der Geschlechtsreifung korrelierte Accelerationen.

3. In der Zona glomerulosa nimmt die Zellgröße im beobachteten Zeitabschnitt nur um ein Drittel zu. Auch hier finden sich Wachstumsschübe in den Entwicklungsabschnitten.

4. In der Zona fasciculata wird von der 4. Lebenswoche ab eine stärkere Größenzunahme der Zellen bei den Weibchen beobachtet als bei den Männchen. Die unterschiedliche Volumenzunahme bei beiden Geschlechtern kommt in der 8. Lebenswoche bei den Weibchen und in der 10. Lebenswoche bei den Männchen zum Stillstand. Der

Geschlechtsunterschied in der Zellgröße bleibt für unseren gesamten Beobachtungszeitraum bestehen.

5. In der Glomerulosa zeigt sich kein Geschlechtsunterschied.

6. Die Befunde werden zu bereits bekannten biochemischen geschlechtsspezifischen Differenzen und neuen morphologischen Ergebnissen über gleichartige geschlechtsspezifische Unterschiede in Beziehung gesetzt.

Literatur

ADDIS, T. und GRAY, H. — Body size and suprarenal weight. Growth (Philad.) 14, 81 - 92 (1950)

ALBRIGHT, F. — Osteoporosis. Ann. int. Med. 27, 861 - 882 (1947)

ALLEN, J. M. — A histochemical study of 3-(ß)-Sterol-Dehydrogenase in the adrenal cortex of the developing mouse. Anat. Rec. 137, 57 - 63 (1960)

BACA, Z. V., and H. CHIODI — Development changes in the size and ascorbic acid content of the adrenals of white rats. Endocrinology 76, 1208 - 1212 (1965)

BERTALANFFY, L. von — Wachstum. In: J.-G. Helmcke et al. (Hrsg.) Handbuch der Zoologie Bd. VIII/4 pp. 1 - 68. de Gruyter, Berlin 1957

BUSH, J. E. — Recent work on the secretion of the adrenal cortex. Schweiz. med. Wschr. 85, 645 (1955)

CRITCHLOW, V., R. A. LIEBELT, M. BAR-SELA, W. MOUNTCASTLE, and H. S. LIPSCOMB — Sex difference in resting pituitary-adrenal function in the rat. Am. J. Physiol. 205 (5), 807 - 815 (1963)

COHEN, A. — Poids des surrénales du foetus de rat décapité, injecté d'hydrocortisone ou de corticostimaline à divers stade du développement. Cr. Soc. Biol. (Paris) 154, 1396 - 1400 (1960)

DENNENBERG, V. H., J. T. BRUMAGHION, G. C. HALTEN, and M. F. ZARROW — Increased adrenocortical activity in the neonatal rat following handling. Endocrinology 81, 1047 (1967)

DHOM, G., H. B. v. SEEBACH und G. STEPHAN
Der Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde der Ratte. Z. Zellforsch. 116, 120 (1971)

DIXON, W. J. and A. M. MOOD
The statistical sign. test. J. Amer. Statist. Ass. 41, 557 - 566 (1946)

DONALDSON, J. G.
The relative volumes of the Cortex and medulla of the adrenal gland in the albino rat. Am. J.Anat. 25, 290 (1919)

DORP, A. W. V. van and H. W. DEANE
A morphological and cytochemical study of the postnatal development of the rats adrenal cortex. Anat. Record 107, 265 - 275 (1950)

EGUCHI, Y.
Interrelationship between the fetal and maternal hypophyseal-adrenal axis in rats and mice. In: Physiology and Pathology of Adaptation Mechanismus, p. 1 Editor: E. Bajusz, Pergamon Press, Oxford 1968

ENESCO, M. and C. P. LEBLOND
Increase in cell number as a factor in the young male rat. J. Embryol. Exper. Morph. 10, 530 - 562 (1962)

GLENISTER, D. W. and YATES, E.
Sex difference in the rat of disappearance of corticosteron 4-C^{14} from plasma of intact rats, further evidence for the influence of hepatic Δ^4-steroid hydrogenase activity on adrenal cortical function. Endocrinology 68, 747 - 758 (1961)

GOSS, R. J.
Adaptive Growth. Academic Press, New York-London (1964)

HAGEN, A. A., R. C. TROOP
Influence of age, sex and adrenocortical status on hepatic reduction of cortisone in vitro. Endocrinology 67, 194 (1960)

HALBERG, F., B. E. PETERSON, and B. H. SILBER — Phase relations of 24-hour periodicities in blood corticosterone, mitoses in cortical adrenal parenchyma and total body activity. Endocrinology 64, 222 (1959)

HARGREAVES, T. — The liver and bile metabolism. North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1968

HART, M. A., A. H. BAILLIE, K. C. CALMAN, and M. M. FERGUSON — Hydroxysteroid dehydrogenase development in mouse adrenal and gonads. J. Anat. 100, 801 - 812 (1966)

HESS, M., RENNELS, E. G., and J. G. FINERTY — Reponse of preputial and adrenal glands of hypophysectomized rats to ACTH. Endocrinology 52, 223 (1953)

HIRSHFIELD, I. N. and S. B. KORITZ — Pregnenolone synthesis stimulation in the large particles from bovine adrenal cortex and bovine corpus luteum. Endocrinology 78, 165 - 168 (1966)

HOFFMANN, F. G. — The suppression of corticosterone formation in vitro by the interaction of adrenal mitochondria and microsomes. Biochem. Biophys. Acta 65, 13 - 19 (1962)

HÜBENER, H. J. und AMELUNG — Enzymatische Umwandlungen von Steroiden. II. Mitteilung: Geschlechtsunterschiede der enzymatischen Leberleistungen. Hoppe Seyler. Z. Physiol. Chem. 293, 137 - 141 (1953)

HUNTER, F. — Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PD): Birth through puberty. Acta Endocrinol. Suppl. 119, 12 (1967)

IDELMAN, S. — Ultrastructure of the mammalian adrenal cortex. Int. Rev. Cytol. 27, 181 - 281 (1970)

JACKSON, C. M. — The postnatal development of the suprarenal gland and the effects of inanition upon its growth and structure in the albino rat. Am. J. Anat. 25, 220 - 289 (1919)

JAYNE, E. P. — Histochemical and degenerative changes in the adrenal cortex of the rat with age. J. Geront. 12, 2 - 8 (1957)

JONES, M. J., C. W. LLOYD, and T. G. WYATT — A study of the interrelationship of maternal and fetal adrenal glands of rats. Endocrinology 53, 182 - 191 (1953)

JOSIMOVICH, J. B., A. J. LADMAN, and H. W. DEANE — A histophysiological study of the developing adrenal cortex of the rat during fetal and early postnatal stages. Endocrinology 54, 627 (1954)

JOST, A. — L'analyse expérimentale de l'endocrinologie foetale. In: Probleme der fetalen Endocrinologie. S. 13f Berlin-Göttingen-Heidelberg Springer 1956

KERSTEN, H., W. KERSTEN und H. J. STAUDINGER — Stoffwechsel der Nebennierenrinde und Biosynthese der Corticosteroide. Biochem. Z. 327, 284 (1955)

KITAY, J. J. — Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. Endocrinology 68, 818 (1961)

KITAY, J. J. — Pituitary-adrenal function in the rat after gonadectomy and gonadale hormone replacement. Endocrinology 73, 253 (1963)

KLINGE, O. und J. MATHYL — Tageszeitliche Mitose-Rhythmen in der teilektomierten Rattenleber. Virchows Arch. 2, 154 - 162 (1969)

KRAUS, M., J. KRECEK, and M. POPP — The development of corticosterone production by the adrenal gland in normally and prematurely weaned rats. Physiol. Bohemoslovaca 16, 120 - 127 (1967)

KRAUS, M., J. KRECEK, and M. POPP — The development of aldosterone production by the adrenal glands of normally and prematurely weaned rats. Biol. neonat. (Basel) 11, 338 (1967)

LAMBERG, B. A., T. PETTERSSON, and K. KARLSSON — Die Wirkung von Angiotensin und Metopiron auf den Gehalt an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase und Succinat-Dehydrogenase in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde intakter Ratten. Klin. Wschr. 43, 573 - 574 (1965)

LANDECKER, H. — Geschlechtsdifferenzen von Enzymaktivitäten in verschiedenen Organen. Arzneimittelforschung 19, 1769 - 77 (1969)

LEUTHARDT, F. — Lehrbuch der physiologischen Chemie. W. de Gruyter u. Co., Berlin p. 714 (1963)

LOMBARD DES GOUTTES, M.N. — Evolution pondérale des glandes endocrines et des glandes génitales annexes chez le rat male de la naissance à la puberté. Ann. d'Endocrinologie 27, 121 (1966)

MÄUSLE, E. — Geschlechtsunterschiede in der Ultrastruktur der Nebennierenrinde der Ratte. Z. Zellforschung 116, 136 - 150 (1971)

MÄUSLE, E. und M. FRÖHLKE — Geschlechtsabhängige Größenunterschiede der Mitochondrien in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde der Ratte. Separatum Experientia 27, 700 (1971)

MALVALDI, G., P. MENCACCI, and M. P. VIOLA-MAGNI — Mitoses in the adrenal medullary cells. Experientia (Basel) 24, 475 - 476 (1968)

MARTHALER, T. M. — Tag- und Nachtschwankungen der mitotischen Aktivität in der Nebennierenrinde der unbehandelten und Colchicin-behandelten weißen Ratten. Herbrugg, Zürich: Buchdruckerei Marthaler & Co. (1956)

MILKOVIC, K. and S. MILKOVIC — Functioning of the pituitary-adrenocortical axis in rats at and after birth. Endocrinology 73, 535 (1963)

MILKOVIC, S. and K. MILKOVIC — Development of response to stress. In: Progress in Endocrinology (Carlos Gual) Excerpta medica foundation, Amsterdam, 1077 - 1081 (1969)

MITCHELL, R. M. — Histological changes and mitotic activity in the rat adrenal during postnatal development. Anat. Rec. 101, 161 - 185 (1948)

MITRO, A. and M. PALKOVITS — Karyometric studies on the reactivity of the adrenal cortex of newborn rats. Acta Endocr. 63, 385 - 391 (1970)

PAPPRITZ, G. — Autoradiographische Untersuchungen zur Entwicklung der Nebennierenrinde der Ratte. Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 16 (1970), im Druck

PLAGER, J. E. and L. T. SAMUELS — The conversion of progesterone to 17-Hydroxy-11-Desoxycorticosterone by fractionated beef adrenal homogenate. J. biol. Chem. 211, 21 (1954)

PRADER, A. — Der Einfluß der Nebennierenrinde auf Wachstum und Geschlechtsentwicklung. Mschr. Kinderheilk. 104, 157 - 165 (1956)

PROBST, A. und O. MÜLLER — Die Zonen der Nebennierenrinde der Ratte. Elektronenmikroskop. Untersuchungen. Z. Zellforsch. 75, 404 - 421 (1966)

ROOS, T. B. — Steroid synthesis in embryonic and fetal rat adrenal tissue. Endocrinology 81, 716 - 728 (1967)

RUBIN, B. L., H. W. DEANE, and J. A. HAMILTON — Biochemical and histochemical studies on 5-3ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase activity in the adrenal glands and ovaries of diverse mammals. Endocrinology 73, 748 - 763 (1963)

SACHS, L. — Statistische Auswertungsmethoden. Berlin-Heidelberg-New York Springer 1969

SAROFF, J. and B. C. WEXLER — Metabolic clearance and production rates of corticosterone in male and female virgin and breeder rats. Acta Endocrin. 62, 411 - 424 (1969)

SCHAPIRO, S. — Adrenal cortical hormones and resistance to histamine stress in the infant rat. Acta Endocrin. 48, 249 - 252 (1965)

SCHRIEFERS, H. — Regulationen des Steroidhormonstoffwechsels in der Leber. In: Leber, Endocrinium und Wasserhaushalt, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1969)

SCHRIEFERS, H., M. PITTEL und F. POHL — Über den Einfluß des Ernährungszustandes der Ratte auf den Cortison- und Kohlehydratstoffwechsel in der Leber. Acta Endocrin. 40, 140 (1962)

SCHRIEFERS, H., R. R. GHRAF und B. BRODESSER — Geschlechtsspezifika der Biosynthese von Steroidglucuroniden in der Testosteron perfundierten Rattenleber. Acta Endocrin. 63 (1970)

SCHWARZ, W. und S. SPORS — Elektronenmikroskopische Darstellung einer Steroid-Sulphatase mit Dehydroepiandrosteron Sulphat in der Nebennierenrinde der Ratte. Acta Endocrin. 63, 199 - 206 (1970)

SKELTON, J. R. and L. L. BERNARDIS — Effect of age, hypophysectomy and adrenal weights on plasma corticosterone levels following the administration of ACTH and stress. Experientia 22, 551 (1966)

YATES, F. E., A. L. HERBST, and J. URQUHART — Sex difference in rate of ring reduction of Δ^4-3-Ketosteroids in vitro by rat liver. Endocrinology 63, 887 (1958)

ZARROW, M., G. C. HALTMEYER, V. H. DENNENBERG, and J. THATCHER — Response of the infantile rat to stress. Endocrinology 79, 631 - 634 (1966)

ZARROW, M. — Localization of 14C-4-corticosterone in the 2 days old rat and a consideration of the mechanism involved in early handling. Nature 218, 1264 (1968)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. G. Dhom für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung und Unterstützung meinen herzlichen Dank sagen.

Lebenslauf

Am 14. Mai 1940 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Hans Gergen und Johanna, geborene Noell, in Neuwied/Rhein geboren. Vom September 1946 bis zum Herbst 1950 besuchte ich die katholische Volksschule in Dillingen, anschließend bis zum Herbst 1956 das Staatliche Mädchenrealgymnasium Dillingen.

Anschließend arbeitete ich bis 1965 im elterlichen Geschäft. Ich machte die kaufmännische Lehre und legte im Jahre 1961 vor der Industrie- und Handelskammer des Saarlandes die Kaufmannsgehilfenprüfung als Kaufmann für Groß- und Einzelhandel ab.

Vom August 1961 bis zum Frühjahr 1965 besuchte ich das staatliche Abendgymnasium in Saarbrücken, an dem ich am 19. 2. 1965 die Reifeprüfung ablegte. Im April 1965 begann ich das Medizinstudium, legte im Sommer 1966 das Vorphysikum, im Frühjahr 1968 das Physikum und im Sommer 1971 das medizinische Staatsexamen ab. Nach dem Examen heiratete ich den Medizinalassistenten Rudolf Stürmer.

Ich arbeite seit August 1971 als Medizinalassistentin in der Medizinischen Poliklinik der Universität des Saarlandes.